

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СПИРТСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИСЕПТИКИ

АДАМЕНКО Г.В., МИКЛИС Н.И., БУРАК И.И.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 86-93.

TOXICOLOGICAL SAFETY OF ETHANOL CONTAINING MEDICINAL AGENTS FOR PREVENTIVE ANTISEPSIS

ADAMENKO G.V., MIKLIS N.I., BURAK I.I.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):86-93.

Резюме.

Целью работы было изучение показателей токсикологической безопасности разработанных спиртосодержащих лекарственных средств «Витасепт» для профилактической антисептики.

Выполнено 4 серии опытов на половозрелых белых крысах мужского пола массой 250±25 г, содержащихся в стандартных условиях. Однократное внутрижелудочное введение крысам нативных антисептических средств, содержащих спирт этиловый 72% марки «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,1%, а также «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» в дозе 5300 мг/кг массы тела крыс, не вызывает гибель подопытных животных. После однократной 4-часовой аппликации в дозе 20 мг/см² закрытым способом и десятикратных повторных аппликаций на выстриженный участок кожи, а также хвосты крыс через 1, 16 ч и в последующие 12 суток наблюдения после аппликации не вызывают гибель подопытных животных, клинические симптомы интоксикации и раздражение кожи. Все исследуемые средства имели специфический спиртовой запах, были прозрачными, подлинными, с плотностью 0,877 до 0,885 г/см³.

Полученные результаты позволяют заключить, что исследованные инновационные лекарственные антисептические средства, содержащие экологически чистый спирт этиловый марки «Люкс» 72% с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,5% и 0,1%, а также оригинальные лекарственные антисептические средства, содержащие экологически чистый спирт этиловый марки «Люкс» 72% с бриллиантовым зеленым 0,01%, с йодом кристаллическим 0,5%, являются малоопасными, практически безвредными и не обладают кожно-раздражающим действием. Разработанные нами в настоящее время спиртосодержащие антисептики, а также производимые ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» средства под маркой «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ» и «Витасепт-СКО» соответствуют нормативным требованиям по токсикологическим показателям безопасности, предъявляемым к кожным антисептикам, средствам для гигиенической и хирургической обработки рук, кожи операционного и инъекционного полей.

Ключевые слова: антисептик, «Витасепт», токсикологическая безопасность, спирт этиловый, опасность, кожно-раздражающее действие, профилактическая антисептика, бриллиантовый зелёный, йод кристаллический, хлоргексидина биглюконат.

Abstract.

The aim of this work was to study the toxicological safety indicators of the developed alcohol-containing medicinal agents «Vitasept» for prophylactic antiseptics.

4 series of experiments were performed on adult white male rats weighing 250±25 g kept in standard conditions. A single intragastric administration to rats of native antiseptics containing 72% ethanol of the brand de luxe with diamond green

0.001%, with crystalline iodine 0.25%, with chlorhexidine bigluconate 0.1%, as well as «Ethanol, solution for external use, 70%» at a dose of 5300 mg/kg of rat body weight does not cause the death of experimental animals. After a single 4-hour application at a dose of 20 mg/cm² in a closed manner and ten times repeated applications on a sheared skin area, as well as rat tails after 1, 16 hours and in the next 12 days of observation after application, they do not cause the death of experimental animals, clinical symptoms of intoxication and skin irritation. All studied agents had a specific alcoholic smell, were transparent, genuine, with a density of 0.877 up to 0.885 g/cm³.

The results obtained allow us to conclude that the studied innovative medicinal antiseptic agents containing environmentally friendly 72% ethanol of the brand de luxe with brilliant green 0.001%, with crystalline iodine 0.25%, with chlorhexidine bigluconate 0.5% and 0.1%, as well as original medicinal antiseptic agents containing environmentally friendly 72% ethanol of the brand de luxe with brilliant green 0.01%, with crystalline iodine 0.5%, are slightly hazardous, practically harmless and do not produce a skin-irritating effect. Currently developed alcohol-containing antiseptics, as well as products manufactured by «Bobruisk plant of biotechnologies» under the brand names «Vitasept-SKZ», «Vitasept-SKI» and «Vitasept-SKO», comply with the regulatory requirements for toxicological safety indicators of skin antiseptics, agents for hygienic and surgical treatment of hands, skin of the operative and injection fields.

Key words: antiseptic, «Vitasept», toxicological safety, ethanol, danger, skin-irritating effect, preventive antiseptics, brilliant green, crystalline iodine, chlorhexidine bigluconate.

Для профилактической антисептики широко применяются наружные антисептические лекарственные средства, обладающие противомикробным, противовирусным, противопаразитарным, противогрибковым действием. Одним из основных требований к антисептикам является их безопасность. Безопасность лекарственного средства – это его характеристика, основанная на сравнительном анализе эффективности и оценке риска причинения вреда жизни и здоровью человека [1]. Ведущими показателями безопасности лекарственных веществ являются токсичность – мера совместимости с жизнью, и опасность – вероятность отравления. Для определения класса токсичности и опасности устанавливается предельно допустимая концентрация вредных веществ в воздухе рабочей зоны, средние смертельные дозы при введении в желудок и нанесении на кожу, средняя смертельная концентрация в воздухе, коэффициент возможного ингаляционного отравления, зоны острого и хронического действия. Нормируемыми показателями токсикологической безопасности кожных антисептиков, средств для гигиенической и хирургической обработки рук, кожи операционного и инъекционного полей является средняя смертельная доза при введении в желудок не менее 151 мг/кг и отсутствие местно-раздражающего действия 10 аппликаций на кожу в режиме применения [2-4]. Кроме этого, антисептические средства не должны обладать аномальной токсичностью, неприятным запахом, красящими и загрязняющими свойствами [5-8].

Более всего указанным требованиям отвечают спиртовые антисептики на основе спирта

этилового, сочетаний спирта этилового с другими спиртами или другими активно действующими веществами [9, 10]. Спирт этиловый – естественный метаболит человека, бесцветная прозрачная легко воспламеняющаяся жидкость и пар с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом, вызывает серьезное раздражение слизистых глаз. При попадании на листья растений и мелких животных спирт этиловый не наносит им вреда, в речной воде легко разводится, теряет свою крепость и не представляет опасности для гидробионтов [11-14].

Особый интерес вызывает спирт этиловый ректифицированный 96,3% «Люкс», получаемый в процессе ферментативного брожения смеси зерновых культур, картофеля. Массовая концентрация альдегидов, сивушного масла, эфиров, свободных кислот в указанном спирте составляет десятитысячные доли процента, метилового спирта – 0,03%. Спирт «Люкс» не содержит фурфурола, органических примесей и является чистым в пробе с серной кислотой [15].

Спирт этиловый 70% «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» под маркой «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» широко используется в качестве кожного антисептика в организациях здравоохранения [16]. На основе спирта этилового 72% «Люкс» нами разработаны оригинальные лекарственные антисептические средства для наружного применения с бриллиантовым зеленым 0,01%, с йодом кристаллическим 0,5% [17, 18].

Промышленный выпуск антисептических средств, содержащих спирт этиловый 72% с брил-

лиантовым зеленым 0,01%, с йодом кристаллическим 0,5%, с хлоргексидина биглюконатом 0,5% под марками «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ», «Витасепт-СКО», осуществляет ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» в соответствии с разработанными ВФС и ФСП [19-21].

В последнее время нами разработаны инновационные антисептики «Витасепт», содержащие спирт этиловый 72% «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,1%. Однако токсичность и опасность разработанных антисептиков окончательно не определена.

Цель – изучить показатели токсикологической безопасности разработанных спиртосодержащих лекарственных средств «Витасепт» для профилактической антисептики.

Материал и методы

Выполнено 4 серии опытов на половозрелых белых крысах мужского пола массой 250 ± 25 г, содержащихся в стандартных условиях. В 1-й серии определяли опасность антисептиков, содержащих спирт этиловый 72% «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,001% (средство 1), с йодом кристаллическим 0,25% (средство 2), с хлоргексидина биглюконатом 0,1% (средство 3), полученных в соответствии с лабораторным регламентом УО «ВГМУ» при однократном внутрижелудочном введении крысам из расчета 5300 мг/кг массы тела животного. Контрольным крысам вводили в том же объеме воду очищенную и «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» (средство 4). Наблюдение за опытными и контрольными животными проводили ежедневно утром в течение 2 недель и регистрировали клинические симптомы интоксикации и функциональное состояние желудочно-кишечного тракта [3].

Во 2-й серии определяли местно-раздражающее действие антисептических средств 1-3 при однократной 4-часовой и повторных десятикратных аппликациях две недели 5 раз в неделю по 4 ч в день на выстриженный участок сухой кожи размером 4×4 см правого бока в дозе 20 мг/см² закрытым способом и при однократном погружении 2/3 хвостов крыс на 4 ч в средства (пробирочный опыт). В контроле выстриженный участок кожи и хвосты крыс обрабатывали водой очищенной, а также антисептиками «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» (средство

4), «Витасепт-СКЗ» (средство 5), «Витасепт-СКИ» (средство 6), «Витасепт-СКО» (средство 7) производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». У подопытных животных через 1 ч, 16 ч и в последующие 12 суток после аппликации отмечали клинические признаки интоксикации и функциональное состояние кожи [3]. На время экспозиции крыс фиксировали в специальных индивидуальных фиксирующих устройствах.

В 3-й серии определяли местно-раздражающее действие антисептических средств 1-3 в дозе 20 мг/см² при однократной аппликации на сухую кожу 2/3 хвостов крыс открытым способом. В контроле кожу хвостов обрабатывали водой очищенной, а также антисептическими средствами 4-7. На время экспозиции крысы находились в специальных индивидуальных фиксирующих устройствах. У животных определяли клинические признаки интоксикации и функциональное состояние кожи хвостов через 1 ч, 16 ч и в последующие 12 суток после аппликации антисептика. А также изучали время высыхания кожи хвостов после аппликации антисептика в дозе 30 мг/см² при однократной аппликации на сухую кожу хвостов крыс открытым способом [3].

В 4-й серии у антисептических средств 1-7 изучали запах, вкус, прозрачность, цвет, плотность, подлинность в соответствии с ГФ РБ [5], а также красящие свойства апплицированных на сухую кожу 2/3 хвостов крыс антисептических средств в дозе 20 мг/см² открытым способом. Контрольным крысам апплицировали «Бриллиантовый зеленый, раствор спиртовой для наружного применения 10 мг/мл» (средство 8) производства РУП «Белмедпрепараты», «Йод, раствор спиртовой для наружного применения 50 мг/мл» (средство 9) производства ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», 20,0% раствор хлоргексидина биглюконата «Дезин» (средство 10) производства ООО «Дезиндустрия». На время экспозиции крысы находились в специальных индивидуальных фиксирующих устройствах. Окраску кожи хвостов определяли в соответствии с ГФ РБ и таблицами оттенков зеленого, коричневого и желтого цветов [5, 22] непосредственно и через 1 ч после аппликации антисептика. Для более точного определения окраски антисептики в той же дозе параллельно наносили на хлопчатобумажную ткань размером $4,0 \times 4,0$ см.

Полученные результаты исследования обрабатывали статистически с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, Excel, до-

стоверность сдвигов учитывали при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты

Результаты исследования опасности внутрижелудочного введения антисептиков 1-3 в 1-й серии опытов показали, что у животных, которым однократно вводили в желудок антисептическое средство 1, после введения наблюдалось возбуждение, переходящее в заторможенное состояние с замедлением исследовательского рефлекса и реакции на прикосновение, снижением и расстройством двигательной активности, отказом от пищи и воды. Срыгивания пищи, слюнотечение, мышечные подергивания, тремор конечностей, судороги, парезы, параличи и гибель крыс не отмечались. Спустя 1 сутки и в последующие сроки наблюдения общее состояние, внешний вид, двигательная активность, исследовательский рефлекс, потребление воды и пищи, дефекация, мочеиспускание не отличались от исходного состояния, мышечные подергивания, тремор конечностей, судороги, парезы, параличи, наркотическое состояние, срыгивания пищи, слюнотечение у подопытных животных не наблюдались, все крысы выживали.

У крыс, которым однократно вводили в желудок антисептическое средство 2 и 3, клинические симптомы интоксикации и функциональное состояние желудочно-кишечного тракта были аналогичны таковым у средства 1.

У контрольных крыс после однократного введения в желудок воды очищенной на всех сроках наблюдения общее состояние было удовлетворительное, признаки наркотического или коматозного состояния отсутствовали, уши и конечности имели розовый цвет, выделения из глаз и носа отсутствовали, шерсть была гладкой, блестящей, животные активно двигались, исследовательский рефлекс и реакция на прикосновение выражены, мышечные подергивания, тремор конечностей, судороги, парезы, параличи не наблюдались, животные съедали весь пищевой рацион, пили воду, срыгивания пищи, слюнотечение, случаи гибели не отмечались. После однократного введения в желудок антисептического средства 4 клинические симптомы интоксикации были схо-

жи с таковыми при внутрижелудочном введении антисептических средств 1-3, гибели подопытных животных не отмечалось.

Результаты исследования кожно-раздражающего действия антисептических средств 1-3 во 2-й серии опытов показали, что у крыс после однократной 4-часовой аппликации средства 1 на выстриженный участок сухой кожи правого бока через 1, 16 ч и в последующие 12 суток наблюдения общее состояние, внешний вид, поведение, рефлексы, потребление воды и пищи не отличались от контрольных животных, все крысы выживали. Кожа на выстриженном участке была чистой, гладкая, розового цвета, шелушение, эритема, отек, трещины, изъязвления отсутствовали как у контрольных, так и у опытных животных.

У подопытных животных, которым апплицировали средство 1 десятикратно повторно две недели 5 раз в неделю по 4 ч в день на выстриженный участок кожи, после аппликации антисептика во все сроки наблюдения клинические симптомы интоксикации также отсутствовали, а функциональное состояние кожи не отличалось от контрольных крыс. Антисептические средства 2 и 3 при однократной 4-часовой и повторных десятикратных аппликациях две недели 5 раз в неделю по 4 ч в день на выстриженный участок кожи через 1, 16 ч и в последующие 12 суток наблюдения также не вызывали клинических симптомов интоксикации и функциональных нарушений кожи крыс. Клинических симптомов интоксикации и раздражения выстриженной кожи не наблюдалось и при аппликациях средств 4-7 в тех же режимах.

При однократном погружении 2/3 сухих хвостов на 4 ч в средства 1-7 в пробирочном опыте у подопытных крыс через 1 ч после аппликации клинические симптомы интоксикации и раздражения кожи хвостов отсутствовали. Вместе с тем после аппликации средств 1-4 кожа хвостов была сухая, а средств 5-7 – слегка шелушащаяся.

Результаты исследования местно-раздражающего действия антисептических средств 1-3 в 3-й серии опытов показали, что при однократной аппликации средства 1 открытым способом на хвосты крыс в дозе 30 мг/см² кожа высыхала в течение $1,4 \pm 0,1$ мин. В течение $1,4 \pm 0,2$ мин кожа хвостов высыхала также после аппликации средств 2, 5 и 6, а средств 3 и 7 – в течение $3,0 \pm 0,3$ мин.

У подопытных крыс после однократной аппликации и повторных десятикратных аппли-

каций в течение двух недель по 5 дней в неделю средств 1-7 на сухую кожу хвостов открытым способом через 1, 16 ч и в последующие 12 суток наблюдения проявлялось только сушащее действие антисептиков, а клинические признаки интоксикации и раздражения кожи отсутствовали.

Результаты исследования физико-химических свойств антисептических средств 1-7 в 4-й серии опытов показали, что все средства имели специфический спиртовой запах, были прозрачными, подлинными, плотность средств 1-3, 6 была $0,880 \pm 0,002$ г/см³, 5,7 – $0,880 \pm 0,003$ г/см³, средства 4 – $0,885 \pm 0,001$ г/см³.

Средство 1 имело светло-зеленый (нефритовый) цвет и в этот же цвет окрашивало кожу и ткань. Средство 2 светло-желтого цвета окрашивало кожу и ткань в желтоватый цвет, средство 5 зеленого изумрудного цвета – кожу в изумрудный, ткань – в нефритовый цвет, средство 6 коричневого цвета – в желто-коричневый (шафрановый) цвет. Средства 3, 4 и 7 не визуализировали обрабатываемую кожу и ткань, но вместе с тем после аппликации средства 6 кожа становилась липкой. В контроле средство 8 окрашивало кожу хвостов крыс и ткань в темно-зеленый цвет, средство 9 – в темно-коричневый цвет, средство 10 – после нанесения придавало коже влажный матовый оттенок.

Обсуждение

Результаты исследования позволяют заключить, что однократное внутрижелудочное введение крысам нативных антисептических средств 1-3, содержащих спирт этиловый 72% марки «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,1%, а также «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» в дозе 5300 мг/кг массы тела крыс не вызывает гибель подопытных животных. В связи с этим указанные антисептики следует отнести к малоопасным (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007.76) и относительно безвредным (VI класс токсичности веществ в соответствии с модификационной классификацией Организации экономического содействия и развития OECD). Следует отметить, что ранее нами установлена ЛД₅₀ для «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ», «Витасепт-СКО» (антисептические средства 5-7) 8750 мг/кг [19-21]. Клинические симптомы интоксикации антисептиками 1-4, а также антисептиками 5-7 у

выживших животных были схожи с признаками опьянения.

Антисептические средства 1-3 после однократной 4-часовой аппликации в дозе 20 мг/см² закрытым способом и повторных десятикратных аппликаций две недели 5 раз в неделю по 4 ч в день на выстриженный участок кожи через 1, 16 ч и последующие 12 суток наблюдения не вызывают гибель подопытных животных, клинические симптомы интоксикации и раздражения кожи. С учетом отсутствия отека и эритемы, по Классификации выраженности кожно-раздражающих свойств веществ их можно отнести к нулевому классу [3]. Вместе с тем в пробирочном опыте на хвостах крыс через 1 ч наблюдалось сушащее действие антисептиков, исчезающее через 16 ч. На сухость кожи после применения спиртосодержащих антисептиков также указывали другие исследователи [23].

Следует отметить, что при длительном 20-кратном погружении хвостов по 4 ч в день в средства 5-7 в пробирочном опыте у подопытных крыс местно-раздражающее действие также не отмечалось [19-21].

Учитывая малую опасность, относительную безвредность и отсутствие кожно-раздражающего действия разработанные антисептические средства следует считать соответствующими нормативным токсикологическим показателям безопасности кожных антисептиков, средств для гигиенической и хирургической обработки рук, кожи операционного и инъекционного полей [2].

При однократной аппликации антисептических средств, содержащих спирт этиловый 72% «Люкс» с хлоргексидина биглюконатом 0,5% и 0,1%, открытым способом на хвосты крыс в дозе 30 мг/см² кожа более медленно высыхала по сравнению с остальными исследуемыми средствами, что позволяет рекомендовать их для хирургической антисептики рук. Однократные аппликации средств 1-7 на кожу хвостов открытым способом, а также повторные десятикратные аппликации в течение двух недель по 5 дней в дозе 20 мг/дм³ неделю после манипуляции не вызывали клинические признаки интоксикации и раздражение сухой кожи хвостов. Необходимо подчеркнуть, что раздражающее действие спиртосодержащих антисептиков обычно отмечается при нанесении на влажную кожу [13].

Результаты исследования физико-химических свойств антисептических средств 1-7 в 4-й серии опытов показали, что все средства имели

специфический спиртовой запах, были прозрачными, подлинными, с плотностью от 0,877 до 0,886 г/см³. Средства 1, 2, 4, 5 окрашивали кожу хвостов и ткань в свой собственный цвет, а средства 3, 6 и 7 не визуализировали обрабатываемую кожу и ткань. Визуализирующие кожу антисептики можно рекомендовать для обработки операционного поля и локтевых сгибов доноров, а не визуализирующие – для обработки инъекционного поля, гигиенической и хирургической антисептики рук. Следует отметить, что окрашиваемые разработанными антисептическими средствами кожа хвостов крыс и ткань имели более светлые оттенки по сравнению с традиционно применяемыми антисептиками «Бриллиантовый зеленый, раствор спиртовой для наружного применения 10 мг/мл» и «Йод, раствор спиртовой для наружного применения 50 мг/мл», вследствие чего использование их в клинике будет в меньшей степени окрашивать нательное и постельное белье пациентов.

Необходимо подчеркнуть, что широко используемые антисептики «Бриллиантовый зеленый раствор наружный 1,0%», «Йод, раствор спиртовой для наружного применения 50 мг/мл» и «АХД 2000 – специаль» могут вызывать раздражение кожи, аллергические реакции, а при попадании на слизистую глаз – жжение и слезотечение у чувствительных лиц [7, 24]. Применение разработанных нами антисептических средств, содержащих меньше в 100-1000 раз бриллиантового зеленого, в 10-20 - йода кристаллического и без калия йодида, в 5 раз - хлоргексидина биглюконата, существенно уменьшает риск побочных явлений при проведении профилактической дезинфекции.

Заключение

Исследованные инновационные лекарственные антисептические средства, содержащие экологически чистый спирт этиловый «Люкс» 72% с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,5% и 0,1%, а также оригинальные лекарственные антисептические средства, содержащие экологически чистый спирт этиловый «Люкс» 72% с бриллиантовым зеленым 0,01%, с йодом кристаллическим 0,5%, являющиеся малоопасными, практически безвредными и не обладающие кожно-раздражающим действием, соответствуют нормативным требованиям по

токсикологическим показателям безопасности, предъявляемым к кожным антисептикам, средствам для гигиенической и хирургической обработки рук, кожи операционного и инъекционного полей. Разработанные нами инновационные спиртосодержащие антисептики «Витасепт», а также производимые ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» средства под маркой «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ» и «Витасепт-СКО» можно широко использовать в клинической практике для профилактической антисептики.

Литература

1. О лекарственных средствах : Закон Респ. Беларусь, 20 июня 2006 г., № 161-3 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. – 2006. – № 121. – 2/1258.
2. СанПиН 21-112-99. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь № 2 06.01.99 : введ. в действие с 06.01.99 : (в ред. постановления М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 04.02.2009 г. № 12). – Минск, 1999. – 28 с.
3. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 14.12.2004, № 131. – Минск, 2004. – 42 с.
4. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). – Введ. 1977-01-01. – Москва : Стандартинформ, 2007. – 7 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ. РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
6. Демина, Э. А. Обработка рук в целях профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Э. А. Демина // Главврач. – 2014. – № 10. – С. 49–52.
7. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск : Выш. шк., 1995. – 367 с.
8. Пхакадзе, Т. Я. Антисептические и дезинфицирующие средства в профилактике нозокомиальных инфекций / Т. Я. Пхакадзе // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 42–48.
9. Антисептики для хирургической обработки рук на основе спирта: сравнение эффективности при времени воздействия 1,5 и 3 минуты / W. P. Weber [et al.] // Поликлиника. – 2011. – № 4. – С. 84–88.
10. Fate of ethanol topically applied to skin / R. U. Pendlington [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2001 Feb. – Vol. 39, N 2. – P. 169–174.
11. Gajjar, R. M. Absorption of ethanol, acetone, benzene and 1,2- dichloroethane through human skin in vitro: a test of

- diffusion model predictions / R. M. Gajjar, G. B. Kasting // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2014 Nov. – Vol. 281, N 1. – P. 109–117.
12. Dermal and pulmonary absorption of ethanol from alcohol-based hand rub / D. Ahmed-Lecheheb [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2012 May. – Vol. 81, N 1. – P. 31–35.
 13. Transdermal resorption of an ethanol-and 2-propanol-containing skin disinfectant / M. H. Kirschner [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2009 Jan. – Vol. 394, N 1. – P. 151–157.
 14. Safety assessment for ethanol-based topical antiseptic use by health care workers: Evaluation of developmental toxicity potential / A. Maier [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2015 Oct. – Vol. 73, N 1. – P. 248–264.
 15. СТБ 1334-2003. Спирт этиловый ректифицированный из пищевого сырья сорта «Люкс». Технические условия. – Введ. 2003–07–12. – Минск : Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2009. – 8 с.
 16. Этанол, раствор для наружного применения, 70% во флаконах 100 мл, в бутылках 500 мл, 1000 мл : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 8 июля 2009 г. / УО «Витебский государственный медицинский университет», ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». – Минск, 2009. – 10 с.
 17. Антисептическое средство для наружного применения : пат. 13640 Респ. Беларусь : МКП А 61 К 31/136, А 61 К 31/14, А 61 Р 31/00 / И. И. Бурак, Н. И. Миклис, А. Б. Юркевич, С. В. Григорьева, С. И. Корикова, Е. Н. Зайцева ; заявитель и патентообладатель Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – № а20090216 ; заявл. 16.02.09 ; опубл. 30.10.10.
 18. Антисептический раствор для наружного применения : пат. Респ. Беларусь 18270 / И. И. Бурак, Н. И. Миклис, А. Б. Юркевич, С. В. Григорьева, С. И. Корикова, Г. В. Адаменко ; заявитель и патентообладатель Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – № а20111090 ; заявл. 08.08.11 ; опубл. 30.06.14.
 19. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКИ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 143–150.
 20. Адаменко, Г. В. Технология получения и оценка качества комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКО» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестн. фармации. – 2014. – № 3. – С. 56–62.
 21. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКЗ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестн. фармации. – 2014. – № 1. – С. 10–16.
 22. Название цветов [Электронный ресурс] // Color Scheme. Ru : инструмент для подбора цветов и генерации цветовых схем : [сайт]. – Режим доступа: <https://colorscheme.ru/color-names.html>. – Дата доступа: 18.02.2020.
 23. Adverse reactions associated with an alcohol-based hand antiseptic among nurses in a neonatal intensive care unit / J. P. Cimiotti [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2003 Feb. – Vol. 31, N 1. – P. 43–48.
 24. Методические указания по применению кожного антисептика «АХД 2000 – специаль» фирмы «Лизоформ Д-р Ганс Роземанн ГМБХ» (Германия) № МУ–11–3/304–09 : утв. 18 дек. 2001 г. – Москва, 2001. – 17 с.

Поступила 20.11.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. About medicines: Zakon Resp Belarus' 20 iunia 2006 g, № 161–3. Nats Reestr Pravovyykh Aktov Resp Belarus'. 2006;(121):2/1258. (In Russ.)
2. SanPiN 21-112-99. Regulatory indicators of the safety and effectiveness of disinfectants: utv postanovleniem Gl gos sanitar vrachom Resp Belarus' № 2 06.01.99: vved v deistvie s 06.01.99: (v red postanovleniia M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 04.02.2009 g. № 12). Minsk, RB; 1999. 28 p. (In Russ.)
3. Requirements for the formulation of experimental studies for the initial toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruktsiia 1.1.11-12-35-2004: utv postanovleniem Gl gos sanitar vracha Resp Belarus' 14.12.2004, № 131. Minsk, RB; 2004. 42 p. (In Russ.)
4. GOST 12.1.007-76. Occupational safety standards system (SSBT). Harmful substances. Classification and general safety requirements (with Amendments N 1, 2). Vved 1977-01-01. Moscow, RF: Standartinform; 2007. 7 p. (In Russ.)
5. M-vo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentral'naya ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneni; Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF RB II): razrab na osnove Evrop Farmakopei: v 2 t: vved v deistvie s 1 ianv 2013 g prikazom M-va zdravookhraneniia RB ot 25.04.2012 g. № 453. T 1: Obshchie metody kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1217 p. (In Russ.)
6. Demina EA. Hand treatment for the prevention of infections associated with the provision of medical care. Glavvrach. 2014;(10):49-52. (In Russ.)
7. Krasil'nikov AP. Antiseptic Guide. Minsk, RB: Vyssh shk; 1995. 367 p. (In Russ.)
8. Pkhakadze TYa. Antiseptic and disinfectants in the prevention of nosocomial infections. Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiia. 2002;4(1):42-8. (In Russ.)
9. Weber WP, Reck S, Neff U, Saccilotto R, Dangel M, Rotter ML, et al. Antiseptics for alcohol-based surgical treatment of hands: a comparison of efficacy with exposure times of 1.5 and 3 minutes. Poliklinika. 2011;(4):84-8. (In Russ.)
10. Pendlington RU, Whittle E, Robinson JA, Howes D. Fate of ethanol topically applied to skin. Food Chem Toxicol. 2001 Feb;39(2):169-74. doi: 10.1016/s0278-6915(00)00120-4
11. Gajjar RM, Kasting GB. Absorption of ethanol, acetone, benzene and 1,2- dichloroethane through human skin in vitro: a test of diffusion model predictions. Toxicol Appl Pharmacol. 2014 Nov;281(1):109-17. doi: 10.1016/j.taap.2014.09.013
12. Ahmed-Lecheheb D, Cunat L, Hartemann P, Hautemanière A. Dermal and pulmonary absorption of ethanol from alcohol-based hand rub. J Hosp Infect. 2012 May;81(1):31-5. doi: 10.1016/j.jhin.2012.02.006
13. Kirschner MH, Lang RA, Breuer B, Breuer M, Gronover CS, Zwingers T, et al. Transdermal resorption of an ethanol-and 2-propanol-containing skin disinfectant. Langenbecks Arch Surg. 2009 Jan;394(1):151-7. doi: 10.1007/s00423-007-

0237-7

14. Maier A, Ovesen JL, Allen CL, York RG, Gadagbui BK, Kirman CR, et al. Safety assessment for ethanol-based topical antiseptic use by health care workers: Evaluation of developmental toxicity potential. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015 Oct;73(1):248-64. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.07.015
15. STB 1334-2003. Rectified ethyl alcohol from food raw materials. Technical specifications. Vved 2003–07–12. Minsk, RB: Belarus gos in-t standartizatsii i sertifikatsii; 2009. 8 p. (In Russ.)
16. UO Vitebskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, OAO Bobruiskii zavod biotekhnologii. Ethanol, solution for external use, 70% in 100 ml vials, 500 ml, 1000 ml bottles: instruktsiia po primeneniiu: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 8 iulia 2009 g. Minsk, RB; 2009. 10 p. (In Russ.)
17. Burak II, Miklis NI, Yurkevich AB, Grigor'yeva SV, Korikova SI, Zaytseva EN; Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t, zaiavitel' i patentoobladatel'. Antiseptic for external use: pat 13640 Resp Belarus': MKP A 61 K 31/136, A 61 K 31/14, A 61 R 31/00. № a20090216; zaiavl 16.02.09; opubl 30.10.10. (In Russ.)
18. Burak II, Miklis NI, Yurkevich AB, Grigor'yeva SV, Korikova SI, Adamenko GV; Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t, zaiavitel' i patentoobladatel'. Antiseptic solution for external use: pat Resp Belarus' 18270. № a20111090; zaiavl 08.08.11; opubl 30.06.14. (In Russ.)
19. Adamenko GV, Burak II. The technology for producing a combined antiseptic drug «Vitasept-SKI». *Vestn VGMU.* 2014;13(2):143-50. (In Russ.)
20. Adamenko GV, Burak II. Production technology and quality assessment of the combined antiseptic drug «Vitasept-SKO». *Vestn Farmatsii.* 2014;(3):56-62. (In Russ.)
21. Adamenko GV, Burak II. The technology for producing a combined antiseptic drug «Vitasept-SKZ». *Vestn Farmatsii.* 2014;(1):10-6. (In Russ.)
22. Name of Flowers [Elektronnyi resurs]. Color Scheme.Ru: instrument dlia podbora tsvetov i generatsii tsvetovykh skhem: [sait]. Rezhim dostupa: <https://colorscheme.ru/color-names.html>. Data dostupa: 18.02.2020. (In Russ.)
23. Cimiotti JP, Marmur ES, Nesin M, Hamlin-Cook P, Larson EL. Adverse reactions associated with an alcohol-based hand antiseptic among nurses in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2003 Feb;31(1):43-8.
24. Guidelines for the use of skin antiseptic «AHD 2000 - Special» by Liesoform Dr. Hans Rosemann GmbH (Germany)» № MU-11-3/304-09: utv 18 dek 2001 g. Moscow, RF; 2001. 17 p. (In Russ.)

Submitted 20.11.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Адаменко Г.В. – старший преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Миклис Н.И. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7707-5882>;

Бурак И.И. – д.м.н., профессор кафедры общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-3056>.

Information about authors:

Adamenko G.V. – senior lecturer of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Miklis N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7707-5882>;

Burak I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-3056>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: geniusadam@mail.ru – Адаменко Геннадий Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: geniusadam@mail.ru – Gennadiy V. Adamenko.